

Von Hippel-Lindau 病 (VHL 病) に 合併した両側多発性腎細胞癌の 2 例

松川 宜久, 服部 良平, 小松 智徳
吉野 能, 小野 佳成, 後藤 百万
名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学

TWO CASES OF BILATERAL RENAL CELL CARCINOMA IN PATIENTS WITH VON HIPPLE-LINDAU DISEASE

Yoshihisa MATSUKAWA, Ryohei HATTORI, Tomonori KOMATSU,
Yasushi YOSHINO, Yoshinari Ono and Momokazu GOTOH
The Department of Urology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is a rare familial cancer syndrome that is dominantly inherited and pre-disposes affected individuals to developing various tumors, including hemangioblastoma of the retina and central nervous system, and multicentric renal cell carcinoma. We report two cases of VHL disease with bilateral renal cell carcinoma.

Case1 : A 53-year-old woman was referred to our hospital because of bilateral kidney tumor incidentally found. We performed left laparoscopic radical nephrectomy and laparoscopic nephrectomy, ex vivo excision and reconstruction, and autotransplantation for the right kidney.

Case2 : A 43-year-old woman was referred to our hospital because of left kidney tumor incidentally found. Because the suspicious lesion in the right kidney was very small, we decided to follow it up with no treatment. We performed laparoscopic nephrectomy, ex vivo excision and reconstruction, and autotransplantation for left kidney.

We achieved not only cancer control but also nephron sparing surgery in both cases.

(Hinyokika Kiyo 53 : 61-65, 2007)

Key words : Renal cell carcinoma, Von Hippel-Lindau disease, Autotransplantation

緒 言

われわれは VHL 病に合併した両側多発性腎細胞癌の 2 例を経験した。腎温存 (腎機能温存) のために体外腎手術による腫瘍核出後に自家腎移植術を行ったので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 1 : 53 歳, 女性

主訴 : 肺結核治療中に行った CT 検査で両側腎腫瘍を発見された。

既往歴 : 子宮内膜症で子宮摘出術

家族歴 : 兄, VHL 病 (腎腫瘍で腎摘除術施行)

現病歴 : 2004 年 6 月発熱と咳が続き, 肺結核と診断され, 検査中に両側の腎腫瘍を指摘された。治療目的のために 2005 年 1 月当科受診した。

入院時現症 : 身長 156 cm, 体重 52 kg, 血圧 105/70 mmHg, 体温 36.0 度, 体表からは腫瘍は触知せず, 下肢浮腫なども認めない。

入院時検査所見 : S-Cr 0.4 mg/dl, 24 h Ccr 93 ml/

min, CRP 0.1 mg/dl, Ht 40.0%, IAP 413 μ g/ml, その他明らかな血液検査上の異常所見は認めず。

画像所見 : 腹部 CT では左腎腹側に直径 9 cm の腫瘍, 他に左腎内側に 2 cm 大, 背側, 外側にそれぞれ, 1 cm 大の腫瘍を認め, 動脈相で不均一に造影さ



Fig. 1. Case 1 : Enhanced abdominal CT showed about a 9 cm tumor in the left kidney and some small tumors about 3 cm in the right kidney.

れた。また 右側に関しては 3, 1.5, 1 cm 大の腫瘍を認めた。その他、明らかなリンパ節転移や他臓器転移は認めなかった (Fig. 1)。

以上より両側腎細胞癌 T2N0M0 と診断した。両側多発性腎腫瘍であり、両側腎摘除術も考慮したが、術後の透析治療について強く拒否されたため、腎機能温存の方向で治療をすすめた。左腎については腫瘍の大きさなどからも腎温存は不可能と考えられ、腎摘除術を施行、右腎については体外での腫瘍核出術、自家腎移植術を行い、腎機能の温存をはかった。

手術所見：2005年3月31日腹腔鏡下右腎摘除術、体

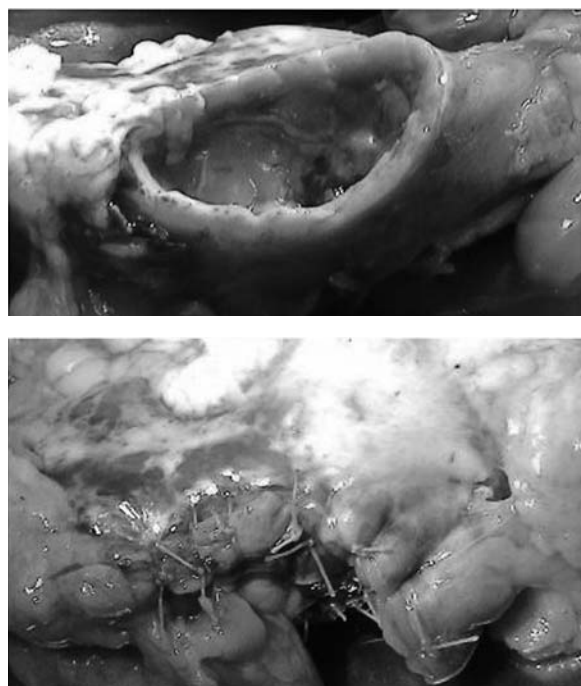


Fig. 2. Operative findings; Case 1. We made an ex-vivo excision of the tumors and sutured the renal pelvis and parenchyma.

外手術での腎腫瘍核出ならびに右腸骨窩への自家腎移植術を施行した。手術時間は657分、出血量は 1,405 ml であった。腹腔鏡下手術は後腹膜到達法にて行い、腎摘出後は体外灌流を行った後に、体外で腫瘍核出術を施行した。触診とエコーを用いて腫瘍を同定して、5 個の腫瘍があるとの術前診断であったが、実際には 6 個の腫瘍をみとめ、腫瘍核出術を行った。腫瘍摘除後は、腎杯縫合、腎実質縫合を行い、自家腎移植術を右腸骨窩に、動静脈は、それぞれ外腸骨動静脈への端側吻合で行った。WIT は 3 分、TIT 406分であった (Fig. 2)。

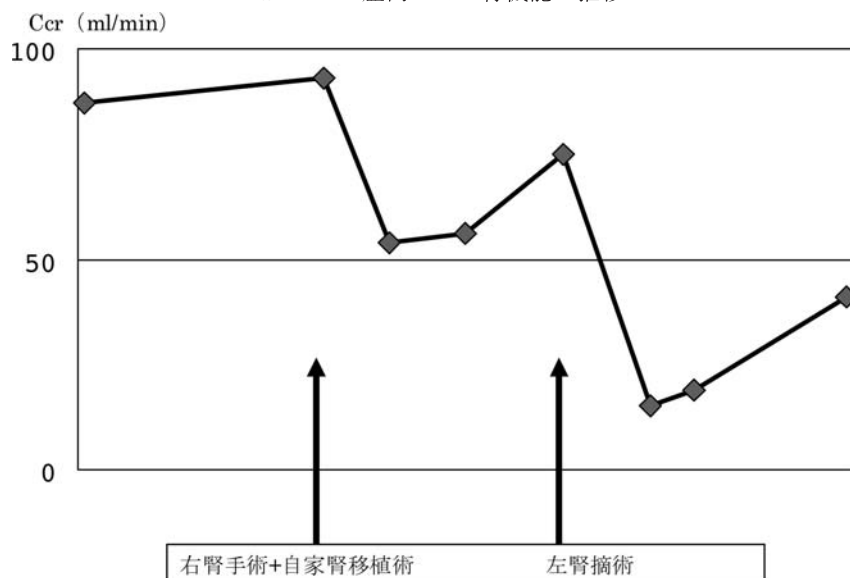
移植腎機能の回復については、ドップラーエコーならびに MAG3 を用いた腎動態シンチにて確認した。Table 1 に示すように移植腎機能の発現を確認後 (自家腎移植後 3 週間)、2005年4月21日、左腎腫瘍に対して、腹腔鏡下根治的左腎摘除術を施行した。手術は経腹的到達法にて行った。手術時間は305分、出血量は 294 ml であった。術後の腎機能の推移については Table 1 に示すとおりで左腎摘出による腎機能低下はみられたが、自家腎移植した腎機能は保たれ、2005年5月21日退院。現在術後14カ月であるが、外来にて経過観察中であり、Ccr 47 ml/min、S-Cr 1.1 mg/dl と腎機能は良好であり、画像検査でも再発は認めていない。

病理結果：右腎は 3 cm 径の腫瘍を最大に 6 カ所切除、内 5 カ所で RCC, clear cell type, grade 2, pT1a の所見であった。なお断端はすべてで陰性であった。左腎腫瘍は、RCC, clear cell type, grade 2, 最大腫瘍径 8 cm であり、pT2, pN0 であった。

患者 2：43歳、女性

主訴：VHL 病で経過観察中、両側腎腫瘍を指摘された。

Table 1. 症例 1 での腎機能の推移



既往歴: 41, 43歳時, 脊椎芽腫にて腫瘍摘出術, 椎弓形成術施行. 多発腎嚢胞, 脾嚢胞を認める.

家族歴: VHL 病, 兄が腎癌にて腎摘除術.

現病歴: 2005年6月, VHL 病による脾嚢胞の定期検査で左腎腫瘍を指摘され当科受診. 腎腫瘍手術のために2005年10月22日に入院となった.

入院時現症: 身長 152 cm, 体重 45 kg, 血圧 98/60 mmHg, 体温36.5度, 体表からは腫瘍は触知せず, 下肢浮腫なども認めない.

入院時検査所見: S-Cr 0.5 mg/dl, 24 h Ccr 107 ml/min, CRP 0.01 mg/dl, Ht 30.6%, その他, 明らかな血液検査上の異常所見は認めない.

画像所見: 腹部 CT では左腎髄質に直径 1.5 cm 大の腫瘍を 2 つ, 他に 1 cm 大の腫瘍を 1 つ認め, 腎細胞癌が強く疑われた. また右腎に関しても 5 mm 大の腫瘍を認め, 腎癌が疑われる所見であった. その他, 明らかなリンパ節転移や他臓器転移は認めなかった. 術前臨床病期 T1aN0M0 と診断した (Fig. 3).

年齢, VHL 病の特徴などから, 左腎摘出を施行しても今後 右腎への再発の可能性が高いこと, ならびにその際, 腎摘出がやむをえなくなった場合, 透析が必要になること考え, 本人, 家族の希望もあり, 腎温存の方向での治療を行った. 本症例の左腎腫瘍は CT

(Fig. 3) でも示すように, 腎門部に存在していることと, 表面からでは同定が困難であり, in situ での腎部分切除は困難と考えられた. そのため体外手術での腫瘍核出ならびに自家腎移植を行うこととした. 右腎に関しては腫瘍径が 5 mm 以下であり, 悪性腫瘍であると断定できないため, 経過観察とした.

手術所見: 2005年10月27日腹腔鏡下左腎摘除術, 体外腎腫瘍核出術ならびに左腸骨窩自家腎移植術を施行した. 手術時間は700分, 出血量は 1,040 ml であった. 腹腔鏡下手術は経腹的に行い, 腎臓摘出後, 灌流したのち, エコー下および触診にて 4 カ所の腫瘍の部位を同定し核出した. 腎杯吻合, 腎実質縫合を行った後, 左腸骨窩に, 動脈は内腸骨動脈への端端吻合, 静脈は外腸骨静脈への端側吻合で自家腎移植術を行った. WIT 4 分, TIT 457 分であった.

術後経過は順調で移植腎の機能発現を腎ドップラーエコー, MAG3 を用いた腎動態シンチで確認し, 機能が良好であることを確認し, 2005年11月14日, 術後 17 日目で退院. 退院時 S-Cr 0.6 mg/dl, 24 h Ccr 85 ml/min と良好な腎機能を有しており, 現在術後 9 カ月であるが, 再発所見などは認めず, 腎機能含めて経過良好である. Table 2 に術後 MAG3 腎動態シンチでの ERPF, 分腎機能の推移を示す.

病理結果: 左腎腫瘍は最大径 1.5 cm の腫瘍をはじめ, 合計 4 カ所摘出し, 3 検体で RCC clear cell type, grade 2 の所見であった. 断端は陰性であった.

考 察

Von Hippel-Lindau 病 (以下 VHL 病) は VHL 遺伝子の変異, 不活性化を起点として発症する, 優性遺伝性の疾患である. VHL 遺伝子は染色体 3p25-26 に存在する癌抑制遺伝子の 1 つであり, VHL 病患者では, この遺伝子の変異のために, 腎細胞癌, 脾嚢胞, 網膜や中枢神経の血管芽腫, 褐色細胞腫など様々な疾患がみられる^{1, 2)}.

過去の報告によると腎腫瘍は両側に見られることが多く, VHL 病患者の約40%以上にみられる. 発症時期については19~70歳 (平均39歳) であり, 病理学的には, 淡明細胞癌がほとんどである. 治療に関しては, 以前は一般の腎細胞癌と同様の理解がなされており, 腎摘除や両側腎摘除も行われていたが, 最近では, VHL 病での腎腫瘍では進展速度が緩徐であることもあり, 腫瘍径が 3 cm 未満の小さいうちは経過観



Fig. 3. Case 2: Enhanced abdominal CT showed three tumors about 1.5 cm in the left kidney. All tumors were confined within kidney parenchyma.

Table 2. 症例 2 での腎機能の推移

	手術前	術後 1 週間	術後 3 カ月
左腎 ERPF (ml/min)	197.5	103.2	138.9
左分腎クリアランス (ml/min)	50.7	25.1	31.8

察されることが多く、3 cm 以上の場合でも腎機能温存を考慮して、可能であれば腫瘍核出術や部分切除がなされることが多い²⁻⁴⁾。

とくに最近では画像診断（エコー、MRI、CT など）の進歩に伴い、VHL 病の患者においても、早期の段階で発見される腎腫瘍が多く⁵⁾、部分切除などの腎機能を温存した治療が可能となっている。小径の腎腫瘍に関しては、部分切除（腎温存手術）を行っても根治的腎摘除術における成績と生存率、再発率において有意な差がないとの報告^{6, 7)}もあり、最近では積極的に行っている施設も多い。しかしVHL 病の腎腫瘍では再発するリスクが高く、両側腎腫瘍の場合、治療としては両側腎摘除、その後の透析や移植が望ましいという報告もあり⁶⁾、腎温存手術を行った場合は十分な経過観察が必要である。

今回われわれの経験した症例では、症例1に関しては、発見時にはすでに片側（左側）の腎腫瘍は直径8 cm と大きく、進行性と判断し、腎摘出が制癌のためには必要と判断した。右側に関しても、最大腫瘍径は3 cm 未満であったが、多発であり、温存腎への腫瘍再発の危険性はあった。患者自身が透析導入を拒否したため、十分なインフォームド Consent のもとで腎温存を行った。症例2に関しては、多発性であったが、腫瘍径は小さく、対側腎も腫瘍が発生してくる可能性を考慮して、腎温存をはかった。

腎温存の方法に関しては、非侵襲的な方法としてラジオ波照射などが挙げられ、小さな腎腫瘍（腫瘍径5 cm 以下で外側増殖型）の場合、外科的切除の成績と遜色ないとの報告もある⁸⁾。しかし、今回の症例では多発性腫瘍であり、また腎の内部にも存在しており、腎盂、尿管、腎血管の損傷の可能性も高いと思われる、行わなかった。手術による腎温存については in situ による部分切除術と ex vivo による腫瘍核出に加えて自家腎移植術の選択があるが、今回の症例では2症例とも ex vivo での手術方法を選択した。その理由としては、症例1では摘出すべき腫瘍が多く、腫瘍核出に時間がかかることが予想され、腎虚血の問題、腫瘍核出の確実性を考えた結果、ex vivo での手術を選択した。また症例2においても、腫瘍が腎臓内部に存在しており、腎表面からでは腫瘍が同定できず、in situ での手術は困難と判断した。

腎腫瘍に対する自家腎移植を目的とした腎摘出に関しては、開創手術が一般的であるが、今回は2症例ともに腹腔鏡下腎摘出術を行った。その特徴としては、創が小さく、術後の回復が早く、腸管麻痺などの合併症なども少ないことが挙げられる。とくに開創手術の場合には腎摘出のための創と移植のための創が2カ所必要であるが、腹腔鏡下手術では腎移植術の創をポートならびに腎摘出の際に利用でき、創が1カ所ですむ

ことも大きな利点である。またわれわれの施設で1992年以降、腎腫瘍に対して腹腔鏡下手術を行っており、臨床的に T2 以下の腎腫瘍に対しては、これまで約500例近く施行している。これらの長期の制癌効果に関しては開創手術と遜色がないこともあり、腹腔鏡下腎摘出術を選択した⁹⁾。

両側腎腫瘍に対して治療を一次的に行うか、二次的に行うかについては議論があるところである。今回症例1では、二次的に行った。患者自身の負担を考えれば、一次的に手術を行うほうが優れていると考えるが、自家腎移植した腎臓が機能発現するかという問題、また腫瘍を核出した腎臓が移植した後に再出血する可能性もあり、移植した腎臓の機能発現ならびに合併症のないことを確認後、対側の腎摘除を行った。実際、単腎症例の腎腫瘍に対して体外手術での腫瘍摘出ならびに自家腎移植を施行した報告でも術後約3週間透析を必要としており¹⁰⁾、われわれは腎動態シンチなどで移植腎の機能が回復したのを待って、次の手術を行った。

VHL 病に合併した両側腎腫瘍の治療に関する報告は、過去に数例しかなく¹¹⁻¹³⁾、また片腎症例での腎腫瘍に対して、腹腔鏡下に腎摘出後、体外で腫瘍核出し、自家腎移植した症例は Maxwell などが報告しているが¹⁴⁾、VHL 病に合併した複数の腎腫瘍に対して腹腔鏡下で腎摘後、体外腎手術、自家腎移植術で治療した報告は、われわれの調べる限りなく、本邦初の報告である。制癌に関しては、観察期間がまだ短く、今後十分な経過観察を要するが、今回、VHL 病に合併した腎腫瘍症例に対して、腎臓を腹腔鏡下手術で摘出した点、腫瘍を残存なく切除でき、腎機能が温存できたことは、今後の VHL 病に対する腎腫瘍の治療法の1つとして意義のある方法と思われる。

結 語

Von Hippel-Lindau 病 (VHL 病) に合併した両側多発性腎細胞癌の症例を経験した。両側、多発の腎腫瘍であったが制癌だけではなく、腎機能の温存も同時にはかることが可能であった。

参 考 文 献

- 1) 執印太郎, 蘆田真吾, 鎌田雅行, ほか: 遺伝性腎細胞癌における最近の知見. 泌尿器外科 **17**: 985-990, 2004
- 2) 執印太郎, 蘆田真吾, 菅野 洋, ほか: Von Hippel-Lindau 病. 日臨 **58**: 1448-1454, 2000
- 3) Friedrich CA: Von Hippel-Lindau Syndrome. Cancer Supplement: 86, 1999
- 4) Hes FJ, Slootweg PJ, van Vroonhoven TJ, et al.: Management of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. Eur J Clin Invest **29**: 68-75, 1999

- 5) Russo P: Renal cell carcinoma: presentation, staging, and surgical treatment. *Semin Oncol* **27**: 160-176, 2000
- 6) Licht MR and Novic AC: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J Urol* **149**: 1-7, 1993
- 7) Uzzo RG and Novick AC: Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* **166**: 6-18, 2001
- 8) Hines-Peralta A and Golberg SN: Review of radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* **10**: 6328s-6334s, 2004
- 9) Saika T, Ono Y, Hattori R, et al.: Long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for pathologic T1 renal cell carcinoma. *Urology* **62**: 1018-1023, 2003
- 10) 阿部豊文, 林 哲也, 岸川英史, ほか: 当科で施行した自家腎移植の2例. *腎移植血管外科* **117**: 47, 2005
- 11) Nanri M, Uda M, Iguchi Y, et al.: A case of renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease and the necessity for family genetic diagnosis. *Hinyokika Kiyo* **45**: 755-758, 1999
- 12) Hretien Y, Chauveau D, Richard S, et al.: Treatment of von Hippel-Lindau disease with renal involvement. *Prog Urol* **7**: 939-947, 1997
- 13) Ansari MS, Gupta NP and Kumar P: von Hippel-Lindau disease with bilateral multiple renal cell carcinoma managed by right radical nephrectomy and left repeat partial nephrectomy. *Int Urol Nephrol* **35**: 471-473, 2003
- 14) Maxwell MV and Freise C: Laparoscopic nephrectomy, ex vivo excision and autotransplantation for renal tumors. *J Urol* **172**: 461-464, 2004
- 15) Richard S, Parker F, Aghakhani N, et al.: Von Hippel-Lindau disease recent advances in genetics and clinical management. *J Neuroradiol* **32**: 157-167, 2005

(Received on June 26, 2006)

(Accepted on September 6, 2006)